

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-316293

(43)Date of publication of application : 13.11.2001

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 31/133
A61K 31/445
A61K 31/451
A61K 31/7028
A61P 3/10

(21)Application number : 2001-047695

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.02.2001

(72)Inventor : SUGIYAMA YASUO
ODAKA HIROYUKI
SAKIYAMA HIROSHI
IWASAKI MASATO
FUNATSU MASAMI

(30)Priority

Priority number : 2000052297 Priority date : 24.02.2000 Priority country : JP

(54) CONCURRENT PHARMACEUTICAL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical which is prepared only by combining an α -glucosidase inhibitor with a non-sulfonyl urea insulin secretion facilitative drug as active ingredients and is useful as a prophylactic/therapeutic agent for diabetes or the like.

SOLUTION: This pharmaceutical is prepared by combining the α -glucosidase inhibitor only with the non-sulfonyl urea-based insulin secretion facilitative drug.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The remedy which comes to combine only alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue as an active ingredient.

[Claim 2] The remedy according to claim 1 whose alpha-glucosidase inhibitors are voglibose.

[Claim 3] The remedy according to claim 1 whose alpha-glucosidase inhibitors are acarbose.

[Claim 4] The remedy according to claim 1 whose alpha-glucosidase inhibitors are MIGURI tolls.

[Claim 5] The remedy according to claim 1 whose alpha-glucosidase inhibitors are EMIGURITETO.

[Claim 6] The remedy according to claim 1 whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO, nateglinide, or MICHIGURINIDO.

[Claim 7] The remedy according to claim 1 whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO.

[Claim 8] The remedy according to claim 1 whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is nateglinide.

[Claim 9] The remedy according to claim 1 whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is MICHIGURINIDO.

[Claim 10] The remedy according to claim 1 whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose and whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO.

[Claim 11] The remedy according to claim 1 which is diabetic prevention /therapy agent.

[Claim 12] The remedy according to claim 1 which is prevention /therapy agent of diabetic complications.

[Claim 13] The remedy according to claim 1 which is prevention /therapy agent of abnormal glucose tolerance.

[Claim 14] The therapy approach of the diabetes mellitus characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient at mammalian.

[Claim 15] The activity of the alpha-glucosidase inhibitor for prevention /therapy agent manufacture of the diabetes mellitus used as an active ingredient only combining the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue.

[Claim 16] How to reduce to a diabetic the side effect of this active ingredient characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient.

[Claim 17] How to reduce to a diabetic the dose of this active ingredient characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention comes to combine only alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue as an active ingredient, and relates to a remedy useful as prevention / therapy agents, such as diabetes mellitus.

[0002]

[Description of the Prior Art] Using alpha-glucosidase inhibitor together for example, with the sulfonyl urea system insulin secretagogue is known, and such concomitant use is indicated by for example, the following reference.

- 1) Using together the voglibose which is alpha-glucosidase inhibitor, and sulfonyl urea is indicated by 54 volumes and 21 - 33 pages in the Takeda lab news and 1995.
 - 2) Using together voglibose, and the glibenclamide or gliclazide which is sulfonyl urea is indicated by 22 volumes, No. 9, and 3759 - 3770 pages in pharmacology, a therapy, and 1994.
 - 3) Using together alpha-glucosidase inhibitor and the tolbutamide which is the sulfonyl urea system insulin secretagogue is indicated by 24 volumes, No. 5, and 433 - 437 pages in J.Int.Med.Res. and 1996.
 - 4) Using together the acarbose which is alpha-glucosidase inhibitor, and sulfonyl urea is indicated by 30 volumes, No. 11, and 1255 - 1262 pages in Ann.Pharmacother. and 1996.
 - 5) Using together alpha-glucosidase inhibitor, such as acarbose and voglibose, and sulfonyl urea is indicated by 45 volumes, No. 12, and 2760 - 2764 pages in a comprehensive clinical one and 1996.
- On the other hand, using alpha-glucosidase inhibitor together with insulin susceptibility enhancement medicine and the insulin secretagogue is indicated by WO 99/03478. However, using together only alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue as an active ingredient in any above-mentioned reference is not indicated.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is anxious for the concomitant use remedy which has the property which was excellent in prevention and curative effects, such as diabetes mellitus, and was fully excellent as a remedy — a side effect is not seen.

[0004]

[Means for Solving the Problem] This invention is a remedy which comes to combine only alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue as (1) active ingredient.;

- (2) Remedy of the aforementioned (1) publication whose alpha-glucosidase inhibitors are voglibose;
- (3) Remedy of the aforementioned (1) publication whose alpha-glucosidase inhibitors are acarbose;
- (4) Remedy of the aforementioned (1) publication whose alpha-glucosidase inhibitors are MIGURI tolls;
- (5) Remedy of the aforementioned (1) publication whose alpha-glucosidase inhibitors are EMIGURITETO;
- (6) Remedy of the aforementioned (1) publication whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO, nateglinide, or MICHIGURINIDO;
- (7) Remedy of the aforementioned (1) publication whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO;
- (8) Remedy of the aforementioned (1) publication whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is nateglinide;
- (9) Remedy of the aforementioned (1) publication whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is MICHIGURINIDO;
- (10) Remedy of the aforementioned (1) publication whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose and whose non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is REPAGURINIDO;
- (11) Remedy of the aforementioned (1) publication which is diabetic prevention / therapy agent;

(12) Remedy of the aforementioned (1) publication which is prevention /therapy agent of diabetic complications;

(13) Remedy of the aforementioned (1) publication which is prevention /therapy agent of abnormal glucose tolerance;

(14) The therapy approach of the diabetes mellitus characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient at mammalian;

(15) Activity of the alpha-glucosidase inhibitor for prevention /therapy agent manufacture of the diabetes mellitus used as an active ingredient only combining the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue;

(16) How to reduce to a diabetic the side effect of this active ingredient characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient;

(17) It is related with approach; which reduces to a diabetic the dose of this active ingredient characterized by prescribing only the alpha-glucosidase inhibitor of an effective dose, and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue for the patient as an active ingredient.

[0005] The "alpha-glucosidase inhibitor" used for this invention should just be drugs which have the operation which digestive enzymes, such as an amylase, a maltase, alpha-dextrinase, and sucrase, are checked, and delays digestion of starch and sucrose. As ** "alpha-glucosidase inhibitor", voglibose, acarbose, a MIGURI toll, EMIGURITETO, etc. are mentioned, for example. Especially, voglibose is desirable. In this invention, alpha-glucosidase inhibitor may combine two or more sorts at a proper rate, and may be used.

[0006] The "non-sulfonyl urea system insulin secretagogue" used for this invention should just be drugs which do not have a sulfonyl urea frame among the drugs which have the insulin secretion acceleration operation from a pancreas B cell. As ** "the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue" For example, REPAGURINIDO (Repaglinide), nateglinide (Nateglinide), A MICHIGURINIDO (Mitiglinide; KAD -1229), GLP (Glucagon-like peptide)-1, and GLP-1 (7-36)-amide, V8-GLP-1 (LY-307161) a PURAKUMU cotton linter — the id (Praqmlintide; AC -137) — EKUSENJIN -4 (Exendin) (AC-2993) DPP-728-A, glymidine (Glymidine), glybuzole (Glybuzole), V-411, JT-608, etc. are mentioned. The "non-sulfonyl urea system insulin secretagogue" is REPAGURINIDO, nateglinide, or MICHIGURINIDO preferably. REPAGURINIDO is especially desirable. Non-[these] sulfonyl urea system insulin secretagogue is drugs which have the insulin secretion acceleration operation from a pancreas B cell in the drugs of an immediate release mold or a super-immediate release mold, i.e., an after [administration] short time. In this invention, two or more sorts may be combined and used for the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue at a proper rate.

[0007] It sets to the remedy of this invention and is the combination of 1 voglibose and REPAGURINIDO as an example of a desirable combination, for example.;

2) Combination of voglibose and nateglinide;

3) Combination of voglibose and MICHIGURINIDO;

4) Combination of acarbose and REPAGURINIDO;

5) Combination of acarbose and nateglinide;

6) Combination of acarbose and MICHIGURINIDO;

7) Combination of a MIGURI toll and REPAGURINIDO;

8) Combination of a MIGURI toll and nateglinide;

9) Combination [of a MIGURI toll and MICHIGURINIDO]; etc. is mentioned. The combination of combination;3 voglibose of combination;2 voglibose of 1 voglibose and REPAGURINIDO and nateglinide and MICHIGURINIDO is desirable, and the combination of voglibose and REPAGURINIDO is especially desirable.

[0008] The remedy of this invention is obtained by combining the alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue which are an active ingredient. the support and the very thing by which these active ingredients are permitted in pharmacology independently or simultaneous — well-known means [— it may be pharmaceutical-preparation-ized by mixing according to], such as the means of common use, for example, a means given in a Japanese pharmacopoeia (for example, the 13th amendment) etc., in a pharmaceutical preparation technical field. As the remedy of this invention, or dosage forms of each of that active ingredient For example, a tablet, a capsule (a software capsule and a microcapsule are included), Oral agent; and injections (an example, a subcutaneous injection agent, an intravenous injection agent, an intramuscular injection agent, intraperitoneal injection agent, etc.), such as powder, a granule, and syrups, Parenteral agents, such as external preparations (an example, pernasal administration pharmaceutical preparation, endermic pharmaceutical preparation, ointment, etc.), suppositories (an example, a rectal suppository, pessary, etc.), a pellet, drops, and sustained release drugs (an example, sustained-release microcapsule, etc.), are mentioned.

[0009] Below, the manufacturing method of an oral agent and a parenteral agent is explained concretely. An oral agent to an active ingredient For example, an excipient (an example, a lactose, white soft sugar, starch, D-mannitol, xylitol, a sorbitol, erythritol, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid, etc.), disintegrator (an example, a calcium carbonate, starch, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, hydroxypropylcellulose, cross carmellose sodium, carboxy-methyl-starch sodium, light anhydrous silicic acid, etc.) and a binder (an example —) Pregelatinized starch, gum arabic, a carboxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, crystalline cellulose, methyl cellulose, white soft sugar, D-mannitol, trehalose, a dextrin, etc. Or it is manufactured by adding and pressing lubricant (an example, talc, magnesium stearate, calcium stearate, a colloidal silica, polyethylene glycol 6000, etc.) etc. Moreover, to an oral agent, bases, such as acids, such as a hydrochloric acid, a phosphoric acid, a malonic acid, a succinic acid, DL-malic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a fumaric acid, and a citric acid, or a sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium citrate, and sodium tartrate, may be added for the purpose of the acceleration of the dissolution of an active ingredient.

[0010] furthermore — an object [—izing /masking of the taste, intestines—vitrification, or /gradual-release] — carrying out — the very thing — coating may be performed to an oral agent by the well-known approach. as a coating agent — for example, an enteric polymer (an example and cellulose acetate phthalate —) The methacrylic acid copolymer L, the methacrylic acid copolymer LD, the methacrylic acid copolymer S Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate, stomach solubility polymers (an example and polyvinyl-acetal diethylamino acetate —), such as carboxy methyl ethyl cellulose water-soluble polymers (an example —), such as Aminoalkylmetaacrylatecopolymer E Water-insoluble nature polymers, such as hydroxypropylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, waxes (an example, ethyl cellulose, Aminoalkylmetaacrylatecopolymer RS, ethyl-acrylate methacrylic acid methyl copolymer, etc.), etc. are used. When performing coating, protection-from-light agents, such as plasticizers, such as a polyethylene glycol, titanium oxide, and an iron sesquioxide, may be used with the above-mentioned coating agent.

[0011] injections — an active ingredient — a dispersant (an example, Tween 80 (atlas powder company make —) (Tween)) The U.S., HCO 60 (made in Nikko Chemicals), a polyethylene glycol, a carboxymethyl cellulose, sodium alginate, etc., A preservative (an example, the methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol, etc.), With isotonizing agents (an example, a sodium chloride, a glycerol, D-sorbitol, D-mannitol, xylitol, grape sugar, fruit sugar, etc.) etc. It is manufactured by dissolving, suspending or emulsifying to aqueous solvents (an example, distilled water, physiological sodium chloride solution, Ringer's solution, etc.) or oily solvents (vegetable oil, such as an example, olive oil, sesame oil, cotton seed oil, and corn oil; propylene glycol, macro gall, tricaprillin, etc.). under the present circumstances, a request — a solubilizing agent (an example —) Sodium salicylate, sodium acetate, a polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, a sodium carbonate, suspending agents (an example —), such as a sodium citrate Surface active agents, such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and glyceryl monostearate; Polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, Hydrophilic macromolecules, such as carboxymethylcellulose sodium, methyl cellulose, a hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropylcellulose etc., A buffer-ized agent (buffer solutions, such as an example, phosphate, acetate, a carbonate, and citrate etc.), Stabilizers (an example, human serum albumin, etc.), an aponia-ized agent (an example, propylene glycol, lidocaine hydrochloride, benzyl alcohol, etc.), Additives, such as antiseptics (an example, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, a benzalkonium chloride, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, sorbic acid, etc.), may be used.

[0012] External preparations are manufactured by using an active ingredient as a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. For example, the constituent of the above-mentioned solid state is manufactured by adding remaining as it is or an excipient, thickeners (an example, a lactose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose, white soft sugar, etc.) (an example, natural gums, a cellulosic, acrylic-acid polymer, etc.), etc., mixing, and making an active ingredient into powder. The liquid constituent of the above is manufactured almost like the case of injections. The constituent of a half-solid state has water or oily gel or a good ointment-like thing. Moreover, each of these constituents may contain pH regulators (an example, a phosphoric acid, a citric acid, a hydrochloric acid, sodium hydroxide, etc.), antiseptics (an example, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, a benzalkonium chloride, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, sorbic acid, etc.), etc.

[0013] Suppositories are manufactured by using an active ingredient as oily or water a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. As an oily basis used in the case of manufacture of this constituent, the glyceride [an example, cacao butter, and Witopsol (the Huels bitter taste chain gesellschaft company make, Germany)] of a higher fatty acid, middle-class fatty-acid triglyceride [an example and migriol (the Huels bitter taste chain gesellschaft company make, Germany)], vegetable oil (an example, sesame oil, soybean oil, cotton

seed oil, etc.), etc. are mentioned, for example. As an aqueous basis, polyethylene glycols, propylene glycol, etc. are mentioned, for example. Moreover, as an aqueous gel basis, natural gums, a cellulosic, a vinyl polymer, an acrylic-acid polymer, etc. are mentioned, for example.

[0014] Especially the medicinal administration gestalt of this invention is not limited, but alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue should just be together put at the time of administration. Administration of the single pharmaceutical preparation obtained as such an administration gestalt by, for example, pharmaceutical-preparation-izing simultaneously 1) alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue, 2) Simultaneous administration by the same route of administration of two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing independently alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue, 3) Administration which sets the time difference in the same route of administration of two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing independently alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue, 4) Simultaneous administration by the route of administration from which two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing independently alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue differs, 5) Administration which sets the time difference in the route of administration from which two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing independently alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue differs (For example, administration in the sequence of alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue or administration in the sequence of reverse) etc. — it is mentioned. Especially, the above 2 or 3 is desirable. It is desirable to make independently alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue into oral agents, such as a tablet, to set time difference and to still more specifically prescribe this oral agent for the patient simultaneous. In the remedy of this invention, it is desirable to set time difference and to medicate time before a meal (for example, 5 thru/or 60 quotas of a meal, preferably 15 thru/or 30 quotas of a meal) with alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue simultaneous.

[0015] The toxicity of the remedy of this invention is also low, and it is used for insurance taking-orally-wise or parenterally to mammals (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, a horse, Buta, ape, etc.). The medicinal dose of this invention can be suitably chosen with the combination of the age for [for administration] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. that what is necessary is just to apply to the dose of each drugs. The dose of alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue can also be suitably chosen on the basis of the dosage used on clinical. For example, when medicating an adult diabetic (weight of 50kg) with alpha-glucosidase inhibitor, the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–1000mg of ** Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–500mg. When especially using voglibose as alpha-glucosidase inhibitor, 0.1–2mg of doses per day is usually 0.5–1mg preferably. As for voglibose, it is especially preferably desirable 0.2 thru/or to administer 0.2mg orally to a ter die and time before a meal 0.3mg.

[0016] When medicating an adult diabetic (weight of 50kg) with the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue, the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–1000mg of ** Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–500mg. The dose in the case of below medicating an adult diabetic (weight of 50kg) with the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is explained in full detail. 0.1–20mg of doses per day of REPAGURINIDO is usually 0.5–15mg preferably. As for REPAGURINIDO, it is especially preferably desirable to administer 2mg orally to a ter die and time before a meal 0.5–4mg. 10–1000mg of doses per day of nateglinide is usually 50–600mg preferably. As for nateglinide, it is especially preferably desirable to administer 90mg orally to a ter die and time before a meal 50–200mg. 0.5–100mg of doses per day of MICHIGURINIDO is usually 1–50mg preferably. As for MICHIGURINIDO, it is especially preferably desirable to administer 5mg orally to a ter die and time before a meal 1–10mg. 0.1–10mg of doses per day of a GLP-1 or GLP-1 (7–36)-amide is usually 0.5–5mg preferably. As for a GLP-1 or GLP-1 (7–36)-amide, it is especially preferably desirable to administer 0.4mg orally to a ter die and time before a meal as a buccals 0.1–1mg. 0.1–50mg of doses per day of V8-GLP-1 is usually 0.2–20mg preferably. As for V8-GLP-1, it is especially desirable to prescribe a medicine for the patient as hypodermically containing a buccals, an oral agent, and a sustained release drug or intramuscular administration pharmaceutical preparation. a PURAKUMU cotton linter — the dose per day of the id — usually — 10–1000microg — it is 50–500microg preferably. especially — a PURAKUMU cotton linter — as for the id, it will be desirable 2 thru/or 3 times, hypodermically, or to administer 30–100microg intravenously on the 1st. the dose per day of EKUSENJIN — usually — 0.1–500microg — it is 0.2–100microg preferably. As for EKUSENJIN -4, it is especially desirable to administer 0.5–50microg

hypodermically. 1–2000mg of doses per day of DPP-728-A is usually 5–1000mg preferably. As for DPP-728-A, it is especially desirable to administer 10–500mg orally. 0.1–500mg of doses per day of glymidine is usually 0.5–100mg preferably. As for glymidine, it is especially desirable to administer 1–50mg orally. 0.1–500mg of doses per day of glybuzole is usually 0.5–100mg preferably. As for glybuzole, it is especially desirable to administer 1–50mg orally. 1mg – 10g of doses per day of V-411 is usually 5mg – 5g preferably. As for V-411, it is especially desirable to administer 20mg – 1g orally.

[0017] In the remedy of this invention, the compounding ratio of alpha-glucosidase inhibitor and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue can be suitably chosen with the combination of the age for [for administration] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. for example, the alpha-glucosidase inhibitor 1 weight section — receiving — the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue — usually — 0.0001 – 100 weight section extent — what is necessary is just to use a 0.001–10 weight section grade preferably

[0018] the remedy of this invention, and each active ingredient — for example, diabetes mellitus (an example and type 1 diabetes —) prevention /therapy agents, such as type 2 diabetes and pregnancy diabetes, — prevention /therapy agent of; glucose tolerance insufficiency (IGT) — the shift inhibitor; hyperlipidemia (an example —) from; glucose tolerance insufficiency to diabetes mellitus prevention /therapy agent of prevention /therapy agent; high insulinemia, such as hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and low HDL low ***, —; diabetic complication (an example —) prevention /therapy agents, such as a retinopathy, a nephropathy, neuropathy, and a large artery failure, —; coronary artery and prevention /therapy agent of prevention /therapy agent; high ammonium **** of the cerebrovascular disease — the hypertension which brings about the prevention /therapy agent; syndrome X of; obesity — internal-organs obesity and prevention /therapy agent of insulin resistance — prevention /therapy agent of bone cacoehymia, such as; ***** and osteoporosis, — a; appetite modifier; fatty liver — prevention /therapy agent of digestive system diseases, such as hepatitis, constipation, diarrhea, and enteritis, — prevention /therapy agent of; damping syndrome — it can use as a normalization agent of an intestinal bacterial flora based on the increment operation in prevention /therapy agent; lactic acid bacteria of; glycogenesis etc.

[0019] About the diabetic criterion, a new criterion is reported from Japan Diabetes Society in 1999. According to this report, diabetes mellitus is in the condition that the blood sugar level (glucose concentration in vein plasma) shows [fasting blood sugar (glucose concentration in vein plasma) /a value (glucose concentration in vein plasma)] either of 200 or more mg/dl 200 or more mg/dl and at any time for 126 or more mg/dl and 75g oral glucose tolerance test (75gOGTT) 2 hours. Moreover, it does not correspond to the above-mentioned diabetes mellitus, and the condition that it is not in "the condition that a value (glucose concentration in vein plasma) fills [fasting blood sugar (glucose concentration in vein plasma)] both less than 140 mg/dl for less than 110 mg/dl and 75g oral glucose tolerance test (75gOGTT) 2 hours" (normal type) is called a "boundary mold."

[0020] Moreover, about the diabetic criterion, a new criterion is reported from WHO from ADA (U.S. diabetes-mellitus institute) in 1998 in 1997. Also in these reports, diabetes mellitus is in the condition that 126 or more mg/dl or a value (glucose concentration in vein plasma) shows [fasting blood sugar (glucose concentration in vein plasma)] 200 or more mg/dl for 75g oral glucose tolerance test 2 hours. Moreover, according to the above-mentioned report, abnormal glucose tolerance is in the condition that a value (glucose concentration in vein plasma) shows 140 or more mg/dl less than 200 mg/dl for 75g oral glucose tolerance test 2 hours. Furthermore, according to the report of ADA, fasting blood sugar (glucose concentration in vein plasma) calls IFG (Impaired Fasting Glucose) 110 or more mg/dl the condition of less than 126 mg/dl. On the other hand, according to the report of WHO, a value (glucose concentration in vein plasma) calls IFG (Impaired Fasting Glycemia) only the condition of being less than 140 mg/dl, among [this] IFG(s) (Impaired Fasting Glucose) for 75g oral glucose tolerance test 2 hours. The remedy of this invention is used also as the diabetes mellitus determined by the above-mentioned new criterion, a boundary mold, abnormal glucose tolerance, and a prevention / therapy agent of IFG (Impaired Fasting Glucose) and IFG (Impaired Fasting Glycemia). Furthermore, the remedy of this invention can also prevent the progress from a boundary mold, abnormal glucose tolerance, and diabetes mellitus from IFG (Impaired Fasting Glucose) or IFG (Impaired Fasting Glycemia).

[0021] The diabetes-mellitus curative effects (an example, blood sugar lowering operation, etc.) which the remedy of this invention has can be evaluated by measuring the glucose in the venous blood plasma for administration, or the concentration of Hb(hemoglobin) A1c, being before and after administration and measuring the concentration obtained before and after administration of for example, this remedy. Here, HbA1c means glycosylated hemoglobin (glycosylated hemoglobin), and it is gradually generated corresponding to blood glucose concentration. Therefore, HbA1c is thought as important as a blood sugar control index which cannot be easily influenced by the rapid blood sugar change in a diabetic. The remedy of this invention has the outstanding

HbA1c lowering effectiveness.

[0022] The operation can be mitigated when secondary operations (digestive organ failures, such as an example and diarrhea etc.) arise by each active ingredient of this invention, or its combination administration by using combining a remedy, and each active ingredient and dietary fiber of this invention. Moreover, the remedy of this invention and each active ingredient can mitigate the secondary operations (digestive organ failures, such as an example and diarrhea, hyperinsulinism secretion, etc.) which each active ingredient has by increasing a dose from a dosage lower than usual to a high dosage gradually. Furthermore, effectiveness sufficient also by the dosage lower than usual is acquired by mixing the remedy of this invention, and each active ingredient in a meal, and prescribing a medicine for the patient.

[0023] The remedy of this invention has the outstanding remedy-property [an example, the reinforced blood sugar lowering operation, reduction of the amount of the active ingredient used, relief of secondary operations (digestive organ failures, such as an example and diarrhea, hyperinsulinism secretion, etc.), improvement in stability, improvement in bioavailability, improvement in absorptivity in the living body], etc. as compared with the case of each active ingredient where an independent activity is carried out. In the remedy of this invention, the hyperinsulinism secretion brought about by the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue is especially controlled with alpha-glucosidase inhibitor. Therefore, the remedy of this invention is very useful as a low diabetes-mellitus prevention / therapy agent of the danger of the various diseases (an example, blood vessel complication, hypoglycemia, arteriosclerosis, obesity, etc.) resulting from hyperinsulinism secretion.

[0024]

[Embodiment of the Invention] Although the example of reference and an example are hung up over below and this invention is explained to it still more concretely, these do not limit this invention.

[Example] The tablet which has the following presentations is manufactured according to example of reference 1 conventional method.

(錠剤1錠あたりの組成)

1) ボグリボース	0. 3mg
2) トウモロコシデンプン	35. 0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	5. 8mg
4) 乳糖	0. 6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	200. 0mg

The tablet which has the following presentations is manufactured according to example of reference 2 conventional method.

(錠剤1錠あたりの組成)

1) ボグリボース	0. 2mg
2) トウモロコシデンプン	23. 0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	0. 4mg
4) 乳糖	0. 6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	130. 0mg

[0025] The medicinal blood sugar lowering effectiveness of this invention can be evaluated by conducting the following experiments to the diabetic of example 1 identities.

- 1) To a diabetic, prescribe a voglibose 0.2mg lock and a REPAGURINIDO 2mg lock for the patient in front of breakfast, and measure the blood sugar level after after-a-meal 1-hour progress.
- 2) Measure the blood sugar level after a diabetic's after-a-meal 1-hour progress like the above 1 except using a placebo lock instead of a voglibose 0.2mg lock.
- 3) Measure the blood sugar level after a diabetic's after-a-meal 1-hour progress like the above 1 except using a placebo lock instead of a REPAGURINIDO 2mg lock.

The blood sugar level measured by the above 1 is falling intentionally as compared with the blood sugar level measured by the above 2 or 3.

[0026] The combined effect of the alpha-glucosidase inhibitor (voglibose) in the oral sucrose load test of an example 2 sprag balanced-full-trailer rat (Sprague-Dawley: SD rat) and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue (nateglinide) was examined. First, the Sprague-Dawley rat (7 weeks old, maleness) was divided into six groups (six animals each), and it considered as one control group (distilled water administration), 2

voglibose 0.1 mg/kg administration group, 3 nateglinide 10 or 30 mg/kg administration group, and 4 voglibose 0.1 mg/kg and nateglinide 10, or a 30 mg/kg concomitant use administration group. all rats are independent in the fast backward above-mentioned drugs overnight — or concomitant use internal use was carried out and the sucrose solution of 2.5 g/kg was administered orally succeedingly. A sucrose solution administration front and after [15, 30, and 60] administration and 120 minutes, it collected blood from the rat caudal vein, and the plasma glucose value was measured. The plasma glucose value was measured with enzymatic process using L type WAKO Glu2 (Wako Pure Chem). The increment area in plasma glucose was computed using the plasma glucose value in each time zone by the trapezoidal rule (Odaka et al., journal OBU new TORISHONARU Science -, and - BITAMI slag G (J.Nutr.Sci.Vitaminol.) 38 volumes, 37 pages, 1992). A result is shown in [a table 1].

[A table 1]

Drugs (dose: mg/kg) Increment area in plasma glucose (mg-h/dl) Pair ** 86**25 Voglibose (0.1) 30**10** Nateglinide (10) 65**28 Nateglinide (30) 54**15* Voglibose (0.1) + nateglinide (10) 14** 8**##& Voglibose (0.1) + nateglinide (30) 7**13**##&& Average ** standard deviation.

* : $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (DANNETTO assay to contrast) ## $p < 0.01$ (T assay to corresponding nateglinide 10 or 30 corresponding mg/kg groups) & $p < 0.05$, &&: Voglibose and nateglinide are used together as shown in $p < 0.01$ (T assay to a voglibose 0.1 mg/kg group) [a table 1]. The increment area in plasma glucose fell intentionally rather than the time of each drugs independent administration. That is, the outstanding blood sugar lowering effectiveness was acquired according to concomitant use of both drugs.

[0027] The combined effect of the alpha-glucosidase inhibitor (voglibose) in the oral sucrose load test of an example 3 sprag balanced-full-trailer rat (Sprague-Dawley: SD rat) and the non-sulfonyl urea system insulin secretagogue (REPAGURINIDO) was examined. First, the Sprague-Dawley rat (10 weeks old, maleness) was divided into four groups (six animals each), and it considered as the one control group (distilled water administration), 2 REPAGURINIDO 0.05 mg/kg administration group, and 3 voglibose 0.1 mg/kg and REPAGURINIDO 0.05 mg/kg concomitant use administration group. all rats are independent in the fast backward above-mentioned drugs overnight — or concomitant use internal use was carried out and the sucrose solution of 2.5 g/kg was administered orally succeedingly. A sucrose solution administration front and after [15 and 30] administration and 60 minutes, it collected blood from the rat caudal vein, and the plasma glucose value was measured. The plasma glucose value was measured with enzymatic process using L type WAKO Glu2 (Wako Pure Chem), and the plasma insulin value was measured by radioimmunoassay using INSUROTEKKUMOUCHIDA (Mochida Pharmaceutical). Plasma glucose and the increment area in a plasma insulin were computed using the plasma glucose and the plasma insulin value in each time zone by the trapezoidal rule (Odaka et al., journal OBU new TORISHONARU Science -, and - BITAMI slag G (J.Nutr.Sci.Vitaminol.) 38 volumes, 37 pages, 1992). A result is shown in [a table 2].

[A table 2]

Drugs (dose: mg/kg) Increment area in plasma glucose The increment area in a plasma insulin (mg-h/dl) (muU.h-/ml) Pair ** 38**9 213**83 REPAGURINIDO (0.05) 6**13** 432**117 REPAGURINIDO (0.05) + voglibose (0.1) - 8**8** 121**42# Average ** standard deviation.

* *: $p < 0.01$ (DANNETTO assay to contrast) As shown in #: $p < 0.05$ (T assay to REPAGURINIDO 0.05 mg/kg group) [table 2], concomitant use administration of voglibose and REPAGURINIDO reduced the blood sugar level intentionally, mitigating the hypersecretion of the insulin seen at the time of independent administration of REPAGURINIDO. That is, the outstanding blood sugar lowering effectiveness was acquired according to concomitant use of both drugs.

[0028]

[Effect of the Invention] The remedy of this invention has the outstanding remedy-property [an example, the reinforced blood sugar lowering operation, reduction of the amount of the active ingredient used, relief of secondary operations (digestive organ failures, such as an example and diarrhea, hyperinsulinism secretion, hypoglycemia, etc.), improvement in stability, improvement in bioavailability, improvement in absorptivity in the living body], etc. as compared with the case of each active ingredient where an independent activity is carried out.

[Translation done.]

THIS PAGE LEFT BLANK

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-316293

(P 2 0 0 1 - 3 1 6 2 9 3 A)

(43) 公開日 平成13年11月13日 (2001. 11. 13)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A61K 45/06		A61K 45/06	4C084
31/133		31/133	4C086
31/445		31/445	4C206
31/451		31/451	
31/7028		31/7028	

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-47695 (P 2001-47695)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成13年2月23日 (2001. 2. 23)	(72) 発明者	杉山 泰雄 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号
(31) 優先権主張番号	特願2000-52297 (P2000-52297)	(72) 発明者	小高 裕之 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地の12
(32) 優先日	平成12年2月24日 (2000. 2. 24)	(72) 発明者	▲さき▼山 寛 兵庫県神戸市東灘区住吉南町5丁目10番38号 5406
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一 (外2名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 併用医薬

(57) 【要約】

【課題】 活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせたり、糖尿病などの予防・治療剤として有用な医薬を提供する。

【解決手段】 活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせる医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせる医薬。

【請求項2】 α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースである請求項1記載の医薬。

【請求項3】 α -グルコシダーゼ阻害薬がアカルボースである請求項1記載の医薬。

【請求項4】 α -グルコシダーゼ阻害薬がミグリトールである請求項1記載の医薬。

【請求項5】 α -グルコシダーゼ阻害薬がエミグリテートである請求項1記載の医薬。

【請求項6】非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬が、レバグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項7】非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレバグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項8】非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がナテグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項9】非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がミチグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項10】 α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースであり、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレバグリニドである請求項1記載の医薬。

【請求項11】糖尿病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項12】糖尿病合併症の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項13】耐糖能異常の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項14】哺乳動物に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする糖尿病の治療方法。

【請求項15】活性成分として、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみと組み合わせて用いられる糖尿病の予防・治療剤製造のための α -グルコシダーゼ阻害薬の使用。

【請求項16】糖尿病患者に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の副作用を低減する方法。

【請求項17】糖尿病患者に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の投与量を低減する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インス

リン分泌促進薬のみを組み合わせるなり、糖尿病などの予防・治療剤として有用な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 α -グルコシダーゼ阻害薬は、例えばスルホニルウレア系インスリン分泌促進薬と併用することが知られており、このような併用は、例えば下記文献に記載されている。

1) 武田研究所報、1995年、54巻、21-33頁には、 α -グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースと、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

2) 薬理と治療、1994年、22巻、9号、3759-3770頁には、ボグリボースと、スルホニルウレアであるグリベンクラミドまたはグリクラジドとを併用することが記載されている。

3) J. Int. Med. Res.、1996年、24巻、5号、433-437頁には、 α -グルコシダーゼ阻害薬と、スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬であるトルブタミドとを併用することが記載されている。

4) Ann. Pharmacother.、1996年、30巻、11号、1255-1262頁には、 α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースと、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

5) 総合臨床、1996年、45巻、12号、2760-2764頁には、アカルボースやボグリボース等の α -グルコシダーゼ阻害薬と、スルホニルウレアとを併用することが記載されている。

一方、WO99/03478には、 α -グルコシダーゼ阻害薬を、インスリン感受性増強薬およびインスリン分泌促進薬と併用することが記載されている。しかしながら、上記のいずれの文献にも、活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを併用することは記載されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病などの予防・治療効果が優れ、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する併用医薬が切望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、

(1) 活性成分として α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを組み合わせる医薬；

(2) α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースである前記(1)記載の医薬；

(3) α -グルコシダーゼ阻害薬がアカルボースである前記(1)記載の医薬；

(4) α -グルコシダーゼ阻害薬がミグリトールである前記(1)記載の医薬；

(5) α -グルコシダーゼ阻害薬がエミグリテートであ

る前記 (1) 記載の医薬；

(6) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬が、レバグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドである前記 (1) 記載の医薬；

(7) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレバグリニドである前記 (1) 記載の医薬；

(8) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がナテグリニドである前記 (1) 記載の医薬；

(9) 非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がミチグリニドである前記 (1) 記載の医薬；

(10) α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースであり、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬がレバグリニドである前記 (1) 記載の医薬；

(11) 糖尿病の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬；

(12) 糖尿病合併症の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬；

(13) 耐糖能異常の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬；

(14) 哺乳動物に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする糖尿病の治療方法；

(15) 活性成分として、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみと組み合わせて用いられる糖尿病の予防・治療剤製造のための α -グルコシダーゼ阻害薬の使用；

(16) 糖尿病患者に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の副作用を低減する方法；

(17) 糖尿病患者に、活性成分として、有効量の α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬のみを投与することを特徴とする、該活性成分の投与量を低減する方法；などに関する。

【0005】本発明に用いられる「 α -グルコシダーゼ阻害薬」は、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を阻害して、澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する薬剤であればよい。該「 α -グルコシダーゼ阻害薬」としては、例えばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。なかでも、ボグリボースが好ましい。本発明において、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0006】本発明に用いられる「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」は、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤のうち、スルホニルウレア骨格を有しない薬剤であればよい。該「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」としては、例えばレバグ

リニド (Repaglinide)、ナテグリニド (Nateglinide)、ミチグリニド (Mitiglinide; KAD-1229)、GLP (Glucagon-like peptide) -1、GLP-1 (7-36)-アミド、V8-GLP-1 (LY-307161)、プラクムリンタイド (Praqmlintide; AC-137)、エクセンジン (Exendin) -4 (AC-2993)、DPP-728-A、グリミジン (Glymidine)、グリブゾール (Glybu zole)、V-411、JT-608などが挙げられる。

「非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬」は、好ましくは、レバグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドである。とりわけレバグリニドが好ましい。これら非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬は、速放型または超速放型の薬剤、すなわち投与後短時間内に、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤である。本発明において、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0007】本発明の医薬において、好ましい組み合わせの例としては、例えば

- 1) ボグリボースとレバグリニドとの組み合わせ；
- 2) ボグリボースとナテグリニドとの組み合わせ；
- 3) ボグリボースとミチグリニドとの組み合わせ；
- 4) アカルボースとレバグリニドとの組み合わせ；
- 5) アカルボースとナテグリニドとの組み合わせ；
- 6) アカルボースとミチグリニドとの組み合わせ；
- 7) ミグリトールとレバグリニドとの組み合わせ；
- 8) ミグリトールとナテグリニドとの組み合わせ；
- 9) ミグリトールとミチグリニドとの組み合わせ；などが挙げられる。なかでも、1) ボグリボースとレバグリニドとの組み合わせ；2) ボグリボースとナテグリニドとの組み合わせ；3) ボグリボースとミチグリニドとの組み合わせが好ましく、とりわけボグリボースとレバグリニドとの組み合わせが好ましい。

【0008】本発明の医薬は、活性成分である α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体と自体公知の手段〔製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方（例えば第13改正）に記載の手段等〕にしたがって混合することによって製剤化されていてもよい。本発明の医薬またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤等）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセル等）等の非経口剤が挙げられる。

【0009】以下に、経口剤および非経口剤の製造法に

ついて具体的に説明する。経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチルセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形することにより製造される。また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。

【0010】さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、水不溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記コーティング剤とともに、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、三酸化鉄等の遮光剤を用いてもよい。

【0011】注射剤は、活性成分を分散剤（例、ツイーン(Tween) 80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等）などと共に、水性溶剤（例、蒸

留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油；プロピレングリコール、マクロゴール、トリカプリリン等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により、溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等）、緩衝化剤（例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、プロピレングリコール、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）等の添加物を用いてもよい。

【0012】外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤（例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤（例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など）などを含んでいてもよい。

【0013】坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸トリグリセリド〔例、ミグリオール類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤として

は、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0014】本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、 α -グルコシダーゼ阻害薬、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。なかでも、上記2) または3) が好ましい。さらに具体的には、 α -グルコシダーゼ阻害薬および非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。本発明の医薬において、 α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬とを食前（例えば食事の5ないし60分前、好ましくは食事の15ないし30分前）に、同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

【0015】本発明の医薬は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。 α -グルコシダーゼ阻害薬および非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬の投与量は、临床上用いられる用量を基準として適宜選択することもできる。例えば α -グルコシダーゼ阻害薬を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~1000mg、好ましくは0.1~500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。とりわけ α -グルコシダーゼ阻害薬としてボグ

リボース、好ましくは0.5~1mgである。とりわけ、ボグリボースは、0.2ないし0.3mg、好ましくは0.2mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。

【0016】非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~1000mg、好ましくは0.1~500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。以下に、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合の投与量について詳述する。レバグリニドの1日あたりの投与量は、通常0.1~20mg、好ましくは0.5~15mgである。とりわけ、レバグリニドは、0.5~4mg、好ましくは2mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。ナテグリニドの1日あたりの投与量は、通常10~1000mg、好ましくは50~600mgである。とりわけ、ナテグリニドは、50~200mg、好ましくは90mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。ミチグリニドの1日あたりの投与量は、通常0.5~100mg、好ましくは1~50mgである。とりわけ、ミチグリニドは、1~10mg、好ましくは5mgを、1日3回、食前に経口投与することが好ましい。GLP-1またはGLP-1（7-36）-アミドの1日あたりの投与量は、通常0.1~10mg、好ましくは0.5~5mgである。とりわけ、GLP-1またはGLP-1（7-36）-アミドは、0.1~1mg、好ましくは0.4mgを、1日3回、食前にバツカル剤として経口投与することが好ましい。V8-GLP-1の1日あたりの投与量は、通常0.1~50mg、好ましくは0.2~20mgである。とりわけ、V8-GLP-1は、バツカル剤、経口剤、徐放性製剤を含む皮下あるいは筋肉内投与製剤として投与することが好ましい。ブラクムリントイドの1日あたりの投与量は、通常10~1000 μ g、好ましくは50~500 μ gである。とりわけ、ブラクムリントイドは、30~100 μ gを1日2ないし3回、皮下あるいは静脈内投与することが好ましい。エクセンジンの1日あたりの投与量は、通常0.1~500 μ g、好ましくは0.2~100 μ gである。とりわけ、エクセンジン-4は、0.5~50 μ gを皮下投与することが好ましい。DPP-728-Aの1日あたりの投与量は、通常1~2000mg、好ましくは5~1000mgである。とりわけ、DPP-728-Aは、10~500mgを経口投与することが好ましい。グリミジンの1日あたりの投与量は、通常0.1~500mg、好ましくは0.5~100mgである。とりわけ、グリミジンは、1~50mgを経口投与することが好ましい。グリブゾールの1日あたりの投与量は、通常0.1~500mg、好ましくは0.5~100mgである。とりわけ、グリブゾール

は、1～50mgを経口投与することが好ましい。V-411の1日あたりの投与量は、通常1mg～10g、好ましくは5mg～5gである。とりわけ、V-411は、20mg～1gを経口投与することが好ましい。

【0017】本発明の医薬において、 α -グルコシダーゼ阻害薬と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えば α -グルコシダーゼ阻害薬1重量部に対し、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を通常0.0001～100重量部程度、好ましくは0.001～10重量部程度用いればよい。

【0018】本発明の医薬および各活性成分は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；耐糖能不全（IGT）の予防・治療剤；耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤；高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL低血症など）の予防・治療剤；高インスリン血症の予防・治療剤；糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）の予防・治療剤；冠動脈および脳血管障害の予防・治療剤；高アンモニウム血症の予防・治療剤；肥満の予防・治療剤；シンドロームXをもたらす高血圧、内臓肥満、インスリン抵抗性の予防・治療剤；骨減少症や骨粗しょう症などの骨代謝障害の予防・治療剤；食欲調節剤；脂肪肝、肝炎、便秘、下痢、腸炎などの消化器系疾患の予防・治療剤；ダンピング症候群の予防・治療剤；糖原病の予防・治療剤；乳酸菌増加作用に基づく腸内細菌叢の正常化剤などとして用いることができる。

【0019】糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満および75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満の両方を満たす状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0020】また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。これらの報告においても、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、あるいは75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静

脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態のみIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。本発明の医薬は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の医薬は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0021】本発明の医薬が有する糖尿病治療効果（例、血糖低下作用など）は、例えば該医薬の投与前後に、投与対象の静脈血漿中のグルコースまたはHb（ヘモグロビン）A1cの濃度を測定し、得られる濃度を投与前後で比較することにより評価できる。ここで、HbA1cとは、糖化ヘモグロビン（glycosylated hemoglobin）を意味し、血中グルコース濃度に対応して徐々に生成される。よって、HbA1cは、糖尿病患者における急激な血糖変化に影響されにくい血糖コントロール指標として重視されている。本発明の医薬は、優れたHbA1c低下効果を有する。

【0022】本発明の医薬および各活性成分と食物繊維とを組み合わせることで、本発明の各活性成分またはその組み合わせ投与により二次的作用（例、下痢等の消化器障害など）が生じた場合、その作用を軽減することができる。また、本発明の医薬および各活性成分は、投与量を通常より低い用量から高い用量へ徐々に増加することによって、各活性成分の有する二次的作用（例、下痢等の消化器障害、インスリン過剰分泌など）を軽減することができる。さらに、本発明の医薬および各活性成分は、食事に混入して投与することにより、通常より低い用量でも十分な効果が得られる。

【0023】本発明の医薬は、各活性成分の単独使用する場合と比較して、優れた医薬的性質〔例、増強された血糖低下作用、活性成分の使用量の低減、二次的作用（例、下痢等の消化器障害、インスリン過剰分泌など）の軽減、安定性の向上、バイオアベイラビリティの向上、体内吸収性の向上など〕を有する。とりわけ、本発明の医薬においては、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬によってもたらされるインスリン過剰分泌

が、 α -グルコシダーゼ阻害薬によって抑制される。したがって、本発明の医薬は、インスリン過剰分泌に起因する各種疾患（例、血管合併症、低血糖、動脈硬化、肥満など）の危険性の低い糖尿病予防・治療剤として極めて有用である。

【0024】

【発明の実施の形態】以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】参考例1

常法にしたがい、以下の組成を有する錠剤を製造する。

（錠剤1錠あたりの組成）

1) ボグリボース	0.3mg
2) トウモロコシデンプン	35.0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	5.8mg
4) 乳糖	0.6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	200.0mg

参考例2

常法にしたがい、以下の組成を有する錠剤を製造する。

（錠剤1錠あたりの組成）

1) ボグリボース	0.2mg
2) トウモロコシデンプン	23.0mg
3) ヒドロキシプロピルセルロース	0.4mg
4) 乳糖	0.6mg
5) ステアリン酸マグネシウム	適量
計	130.0mg

【0025】実施例1

同一の糖尿病患者に対し、以下のような実験を行うことにより、本発明の医薬の血糖低下効果を評価できる。

1) 糖尿病患者に、ボグリボース0.2mg錠とレバグリニド2mg錠を、朝食前に投与し、食後1時間経過後

[表1]

薬剤（投与量：mg/kg）	血漿グルコース増加面積（mg・h/dl）
対 照	86±25
ボグリボース（0.1）	30±10**
ナテグリニド（10）	65±28
ナテグリニド（30）	54±15*
ボグリボース（0.1）+ナテグリニド（10）	14±8***&
ボグリボース（0.1）+ナテグリニド（30）	7±13***&&

平均値±標準偏差。

*：p<0.05，**：p<0.01（対照に対するダンネット検定）

##：p<0.01（対応するナテグリニド10あるいは30mg/kg群に対するT検定）

&：p<0.05，&&：p<0.01（ボグリボース0.1mg/kg群に対するT検定）

[表1]に示されるように、ボグリボースとナテグリニドとを併用することにより、各薬剤単独投与時よりも血漿グルコース増加面積が有意に低下した。すなわち、両薬剤の併用によって、優れた血糖低下効果が得られた。

【0027】実施例3

の血糖値を測定する。

2) ボグリボース0.2mg錠のかわりにプラセボ錠を用いる以外は、上記1)と同様にして、糖尿病患者の食後1時間経過後の血糖値を測定する。

3) レバグリニド2mg錠のかわりにプラセボ錠を用いる以外は、上記1)と同様にして、糖尿病患者の食後1時間経過後の血糖値を測定する。

上記1)で測定した血糖値は、上記2)または3)で測定した血糖値と比較して、有意に低下している。

10 【0026】実施例2

スブラグー・ドーリーラット（Sprague-Dawley: SD rat）の経口蔗糖負荷試験における α -グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）の併用効果を検討した。まず、SDラット（7週齢、雄性）を6群（各6匹）に分け、1) 対照群（蒸留水投与）、2) ボグリボース0.1mg/kg投与群、3) ナテグリニド10あるいは30mg/kg投与群、4) ボグリボース0.1mg/kgおよびナテグリニド10あるいは30mg/kg併用投与群とした。すべてのラットは一晩絶食後上記薬剤を単独あるいは併用経口投与し、引き続き2.5g/kgの蔗糖溶液を経口投与した。蔗糖溶液投与前と投与後15、30、60および120分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値を測定した。血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu2（和光純薬）を用いて酵素法により測定した。各時間帯における血漿グルコース値を用いて、台形法（小高ら、ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・アンド・ビタミンロジー（J. Nutr. Sci. Vitaminol.）38巻、37頁、1992年）により、血漿グルコース増加面積を算出した。結果を[表1]に示す。

20

30

50

スブラグー・ドーリーラット（Sprague-Dawley: SD rat）の経口蔗糖負荷試験における α -グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬（レバグリニド）の併用効果を検討した。まず、SDラット（10週齢、雄性）を4群（各6匹）に分

け、1) 対照群(蒸留水投与)、2) レバグリニド0.05 mg/kg投与群、3) ボグリボース0.1 mg/kgおよびレバグリニド0.05mg/kg併用投与群とした。すべてのラットは一晩絶食後上記薬剤を単独あるいは併用経口投与し、引き続き2.5 g/kgの蔗糖溶液を経口投与した。蔗糖溶液投与前と投与後15、30および60分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値を測定した。血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu2(和光純薬)を用いて酵素

[表2]

薬剤(投与量: mg/kg)	血漿グルコース増加面積 (mg・h/dl)	血漿インスリン増加面積 (μ U・h/ml)
対 照	38 \pm 9	213 \pm 83
レバグリニド(0.05)	6 \pm 13**	432 \pm 117
レバグリニド(0.05)		
+ボグリボース(0.1)	-8 \pm 8**	121 \pm 42#
平均値 \pm 標準偏差。		

** : $p < 0.01$ (対照に対するダンネット検定)

: $p < 0.05$ (レバグリニド0.05 mg/kg群に対するT検定)

[表2]に示されるように、ボグリボースとレバグリニドの併用投与は、レバグリニドの単独投与時に見られるインスリンの過分泌を軽減しながら、血糖値を有意に低下させた。すなわち、両薬剤の併用によって、優れた血糖低下効果が得られた。

【0028】

法により測定し、血漿インスリン値は、インスロテックモチダ(持田製薬)を用いてラジオイムノアッセイにより測定した。各時間帯における血漿グルコースおよび血漿インスリン値を用いて、台形法(小高ら、ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・アンド・ビタミノロジー(J. Nutr. Sci. Vitaminol.) 38巻、37頁、1992年)により、血漿グルコースおよび血漿インスリン増加面積を算出した。結果を[表2]に示す。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

A61P 3/10

識別記号

F I

A61P 3/10

テマコード(参考)

(72) 発明者 岩崎 真人

東京都文京区小石川5丁目38番12

(72) 発明者 舟津 雅美

大阪府寝屋川市三井南町22番7号

Fターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA06 ZC351

4C086 AA01 BC21 EA09 MA02 NA06

ZC35

4C206 AA01 FA03 MA02 NA06 ZC35